

Aus der Neurologischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-P. Hartung

Räumlich-funktionelle Parzellierung des Gyrus frontalis inferior
—eine Meta-Analyse von Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Georgios Liakakis
2013

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. J. Windolf
Dekan
Referent: Prof. Dr. med. Seitz
Korreferentin: Priv.-Doz. Dr. phil. Pollok

ZUSAMMENFASSUNG

Der inferiore frontale Gyrus (IFG) hat wegen seiner Rolle bei der Bewegungssteuerung und bei der Sprachenverarbeitung viel Interesse angezogen. Vor kurzem, ist er auch für die Verarbeitung der Empathie diskutiert worden. Das Ziel dieser Meta-Analyse war zu untersuchen, inwieweit die Aktivierungen, die in Neuroimaging-Studien bei Aufgaben mit Empathie nachgewiesen wurden, mit denen bei Bewegungs- und Sprachsteuerung überlappen.

In MEDLINE wurden 485 Studien aus den Jahren 1991 bis 2007 identifiziert, die Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung zu den Themen Bewegungskontrolle, Sprachverarbeitung und Empathie bei gesunden Versuchspersonen berichteten. Es wurde eine unhierarchische Cluster-Analyse der stereotaktischen Koordinaten der Aktivierungsareale durchgeführt. Im Bereich des IFG wurden 1042 Aktivierungsareale nachgewiesen, die bezüglich sieben Funktionskategorien auf Häufigkeit und Spezifität untersucht wurden.

Es wurden vier von einander unterschiedlich lokalisierte Cluster identifiziert, die bei der Verarbeitung von Empathie, phonologischer und semantischer Sprachverarbeitung, Bewegungsteuerung und verbalem Arbeitsgedächtnis spezifisch aktiv waren. Im linken IFG waren Sprachverarbeitung, Arbeitsgedächtnis und Empathie lokalisiert. Allein die differenzierte Steuerung von Bewegungen war im rechten IFG gelegen, wobei eine nahezu spiegelbildlich Position zur Verarbeitung von Empathie in der linken Hemisphäre bestand. Diese Beobachtungen korrespondieren zu dem Konzept des Spiegelneuronsystems, das eine direkte Verbindungen von Wahrnehmung zu Handlung vermittelt.

ABKÜRZUNGEN

BA	Brodmann Areal
ERP	<i>Event-related potentials</i> , Ereigniskorrelierte Potentiale
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
IFG	Gyrus frontalis inferior
MEG	Magnetenzephalographie
p	p-Wert, Signifikanzwert
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SCSP	<i>Score of specificity</i>
SD	Standardabweichung

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	
1.1. Die bildgebenden Verfahren.....	S. 1
1.2. Identifikation der Rolle des Gyrus frontalis inferior.....	S. 9
2. Ziele der Arbeit.....	S. 12
3. Veröffentlichung.....	S. 13
4. Diskussion.....	S. 13
5. Schlussfolgerung.....	S. 21
6. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	S. 21

EINLEITUNG

Das Aufkommen von nicht-invasiven funktionellen Hirn-Bildgebungstechniken wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) in den 80er und 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts ermöglichte die Erforschung der neuronalen Grundlagen von kognitiven Funktionen in dem normalen menschlichen Gehirn. Diese Techniken ermöglichten die Untersuchung von bestimmten Komponenten der Gehirnfunktion durch die Etablierung geeigneter experimenteller Paradigmen. Mehr als zwanzig Jahre sind vergangen seit den ersten bahnbrechenden Bildgebungsstudien (Petersen et al. 1988, Zatorre et al. 1992). Die Menge der gegenwärtigen Informationen aus den funktionellen bildgebenden Studien bietet die Möglichkeit, eine aktualisierte Übersicht über die funktionelle Anordnung von Hirnarealen zu entwickeln. In dieser Arbeit soll die Bedeutung des Gyrus frontalis inferior untersucht werden, da diese Region von großer Bedeutung für motorische, sprachliche und wahrscheinlich auch emotionale Vorgänge ist. Zunächst soll aber ein Überblick über die modernen bildgebenden Verfahren erstellt werden, um danach einen Überblick über die Bedeutung des Gyrus frontalis inferior zu geben.

Die bildgebenden Verfahren

Während zunächst in den 80er und 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts die PET ein Verfahren darstellte, um die menschliche Hirnfunktion zu erfassen, ist heute die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) das wesentliche Verfahren der funktionellen Bildgebung des menschlichen Gehirns. Die fMRT basiert auf der Detektion des magnetischen Moments von Wasserstoff-Protonen im menschlichen Gewebe. Um diese magnetischen Signale zu induzieren, wird das Gewebe in einem Magnetfeld platziert, und dieses Feld wird mit einem zweiten Magnetfeld angeregt, so dass sich die Protonen in einer bestimmten Richtung ausrichten und danach an ihre ursprünglichen Positionen zurückkehren (Le Bihan

1996). Verschiedene Impuls-Sequenzen interagieren mit den Eigenschaften der verschiedenen Gewebe und ergeben bestimmten Magnetfeld Muster. Bei den ersten Anwendungen von fMRT auf kognitive Funktionen wurde Kontrastmittel intravenös injiziert, um diese Änderungen der magnetischen Eigenschaften von geänderten Hirndurchblutung zu erfassen. Der wesentliche Durchbruch gelang aber dadurch, dass das Blut selbst als funktionelles Kontrastmittel verwendet wurde. Dabei nutzt man nämlich die Tatsache aus, dass sich der Sauerstoffgehalt des Blutes im Hirngewebe ändert und man diese Änderung, nämlich die mit der Änderungen des blood oxygen level dependent (BOLD) signals erfasst. Dieses BOLD-Signal zeigt an, wo das Hirngewebe besonders stark durchblutet und somit angeregt ist. Dies war ein wichtiger Fortschritt; denn es ermöglicht die Untersuchung von stimulusbedingten Hirnaktivitätsänderungen ohne eine Kontrastmittel-Injektion.

Die funktionelle Bildgebung stellt damit die hämodynamische Reaktion von elektrophysiologischen Veränderungen dar. Das Auftreten dieser hämodynamischen Reaktion folgt in der Regel den elektrophysiologischen Veränderungen nach 2 bis 4 s. In konventionellen fMRT-Experimenten werden experimentelle Reize in Blöcken von 5 bis 8 Stimulationen dargeboten, wobei mehrere Wiederholungen erfolgen, so dass die fMRT-Messungen ca. 30-45 s dauern. In den Bilddaten werden dann die Veränderungen des BOLD Signals in den Stimulationsblöcken mit den jeweiligen Kontrollbedingungen verglichen. Schließlich erfolgt in einer sogenannten zweiten Analyse die statistische Auswertung der Bilddaten von mehreren Probanden (Le Bihan 1999). Die zeitliche Auflösung der fMRT ist deutlich besser als die der $^{15}\text{O}_2$ vermittelten PET-Messungen, bewegt sich aber dennoch in der Größenordnung von Sekunden.

Ein wesentlicher Fortschritt bei der fMRT betrifft die experimentellen Gestaltungsmöglichkeiten mit der Ausnutzung sogenannter "ereigniskorrelierter fMRT (er-fMRT)". Er-fMRT beinhaltet, dass die mit einzelnen Reizen assoziierten BOLD Signale gemeinsam gemittelt werden können vergleichbar den aus der

Elektrophysiologie bekannten ereigniskorrelierten Potential-(ERP) Studien. Die zeitliche Auflösung der fMRT richtet sich nach der Puls Sequenz, die verwendet wird. In der Praxis nutzen die meisten Puls-Sequenzen ein Intervall von 2 s oder mehr, gelegentlich 1,5 s. Obwohl aus psycholinguistischer Sicht dieses Intervall lang ist, bietet die er-fMRT die Möglichkeit, BOLD Signale in ihrem Verlauf zeitlich zu analysieren (Amaro 2006).

Da in dieser Meta-Analyse auch PET-Studien mit analysiert wurden, werden hier auch kurz die Eigenschaften der PET-Technologie beschrieben und dann auch mit denen der fMRT verglichen. Die räumliche Auflösung von PET ist entsprechend der Detektoren so niedrig wie 2 mm, und die der fMRT erheblich besser. Im Prinzip ist es möglich mit diesen Techniken, den Locus von vaskulären Effekten mit sehr hoher Präzision zu bestimmen. In der aktuellen Praxis wird die eigentliche Besonderheit, mit der die Bereiche der Aktivierung lokalisiert werden, von mehreren Faktoren wie die Durchschnittberechnung zwischen Probanden begrenzt. Ein wichtiger Punkt ist dabei, dass die meisten Fachleute davon ausgehen, dass rechnerisch sinnvolle anatomische kortikale Bereiche zumindest als klein wie eine kortikale Säule sind und, dass cytoarchitektonische Unterschiede rechenbetonte Folgen haben. Da wir keine cytoarchitektonische Unterschiede auf PET oder MRT sehen können und die Grenzen zwischen cytoarchitektonisch unterschiedlichen Regionen nicht mit sichtbaren neuroanatomischen Kennzeichen korrespondieren, ist die Möglichkeit beschränkt einen Schwerpunkt der Aktivierung in einem oder anderen funktionell spezialisierten Bereich zu lokalisieren. Man diskutiert daher oft die Bedeutung kleiner Unterschiede in der zerebralen Lokalisation von Aktivierungen (Caplan 2001). Aber es ist auf Grund der eingeschränkten räumlichen Auflösung der Bilddaten unklar, welche dieser Unterschiede aussagekräftig sind.

Ein PET-Scan basiert auf der Erkennung von Positronen. Positronen-emittierende Isotope werden in einem Zyklotron erstellt, können durch radiochemische Prozesse an biologisch aktive Moleküle gekoppelt werden und diese somit

kennzeichnen. Diese markierten sogenannten Tracer werden in den Körper der untersuchten Person durch intravenöse Injektion oder Inhalation eingeführt und verteilen in den Körpergeweben gemäß der Biokinetik der Moleküle. Treffen die Positronen auf ein Elektron, entsteht eine Annihilisations-Strahlung, die entlang einer Linie abstrahlt und von zwei gegenüber liegenden Detektoren als Koinzidenzereignis erkannt wird. Nach tomographischem Algorithmus werden aus den detektierten Koinzidenzereignissen Aktivitätsbilder berechnet, die die Anzahl dieser Ereignisse mit gleichbleibender Genauigkeit durch das gesamte Bild örtlich widerspiegelt (Townsend 2004).

Diese Schnittbilder können sich auf anatomische Strukturen, einschließlich des Gehirns, beziehen. Mit biomathematischen Modellen können diese Aktivitätsbilder in funktionelle Bilder umgerechnet werden, in denen Voxel-für-Voxel biologische Prozesse wie der zerebrale Blutfluss in den untersuchten Regionen des Gehirns geschätzt werden. Die Messungen des regionalen zerebralen Blutflusses können nun unter verschiedenen Stimulationsbedingungen durchgeführt werden, so dass man Stimulus-abhängige Änderungen der Hirndurchblutung in jedem Bildpunkt (Voxel) messen kann. Die statistische Analyse solcher Experimente ermöglicht die Funktion des menschlichen Gehirns regional darzustellen. Dabei ist einschränkend zu sagen, dass aus technischen Gründen die PET keine zeitliche Auflösung der Änderungen der Hirnaktivität darstellen kann. Bei Blutfluss-Untersuchungen dauert die Anreicherung des Blutfluss-Tracers etwa 2 min, wobei die dynamische Akkumulation des Tracers über diese Zeit für die biomathematische Berechnung der regionalen Hirndurchblutung benötigt wird. Die zeitliche Auflösung der PET hängt außerdem davon ab, wie die Halbwertszeit und „washout“-Zeit des verwendeten Positrons ist. Für Sauerstoff ($^{15}\text{O}_2$) ist die Halbwertszeit ungefähr 2 min und die wash-out Zeit ca. 10 min. Das bedeutet dass man sequentielle Blutfluss-Untersuchungen mit einem zeitlichen Abstand von 2 min durchführen kann (Stowe et al. 1994).

Die Anzahl der Bedingungen die verwendet werden können, hängt von der verabreichten Dosis ab. Diese darf bei gesunden Personen nicht 5 mS überschreiten. Eine zunehmend bessere Technik der Sensoren ermöglicht daher mehrere Untersuchungen unter Verwendung geringer Tracermengen. Eine verbesserte Bildstatistik erhält man dann durch Wiederholungen der einzelnen experimentellen Versuchsbedingungen. In der Praxis können Probanden das Scannen tolerieren und für ca. 1 Stunde still liegen bleiben um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Dies, zusammen mit der Forderung nach hoher statistischer Sicherheit der Aktivitätsbilder führt zu Experimenten mit nur wenigen, häufig nur zwei unterschiedlichen Stimulationsbedingungen. Funktionelle Neuroimaging Studien haben viele Vorteile im Vergleich zu dem traditionellen Ansatz der Korrelation von Hirnläsionen mit klinischen Defiziten. Ein großer Vorteil ist die Möglichkeit Daten, die relevant zur funktionellen Neuroanatomie sind, zu erhalten. Ein weiterer Vorteil ist, dass Ergebnisse in gesunden Probanden abgerufen werden können, und somit die Studie auf die Auswirkungen von Läsionen gerichtet werden kann. Es gibt jedoch die wichtige Einschränkung, dass die funktionelle Studien viele Hirnareale aufzeigen und es daher schwer oder sogar unmöglich sein kann zu entscheiden, welches dieser Areale eine spezifische Rolle für die untersuchte Funktion darstellt.

PET und fMRT können den Blutfluss auch während einer kognitiven Aufgabe im Vergleich mit einem anderen Vorgang oder Zustand erfassen. Die Durchblutung dient als ein indirekter Marker der neuronalen Aktivität, obwohl diese beiden Variablen unter den meisten Bedingungen eng gekoppelt sind. Eine wichtige Einschränkung des Blutflusses als Marker für neuronale Aktivität ist, dass die vaskuläre Reaktion des Gehirns ca. 2 s nach dem Einsetzen der neuronalen Aktivität anfängt und seinen Höhepunkt erst nach ca. 5-7 s erreicht (Cohen 1997). Also anders als die tatsächliche neurale Aktivität, die man beispielsweise mit den evozierten Potentialen erfassen kann ist die zeitliche Auflösung der funktionellen Bildgebung sehr langsam. FMRT trägt einen zusätzlichen Nachteil: sie hat keine verlässlichen Mittel, um neuronale Aktivität in einem absoluten Sinn quantifizieren

zu können. Lediglich prozentuale Angaben der Änderung des BOLD-Signals sind möglich.

Im Gegensatz zur PET, die den Blutfluss direkt misst, fMRT misst den Blutfluss indirekt. Sauerstoffhaltiges Blut und sauerstoffarmes Blut unterscheiden sich in ihrer magnetischen Suszeptibilität. Wenn mehr sauerstoffreiches Blut auf der venösen Seite des Kapillarbetts sich bewegt, der Magnetfeld-Gradient zwischen den Endarteriolen und den Venolen abnimmt. Dann wird dieses Magnetfeld homogener und seine MRT-Signalintensität steigt. (Cohen & Bookheimer 1994). Die beobachteten Unterschiede in dem MRT-Signal zwischen zwei kognitiven Zuständen sind daher relativ und folglich hängen die Ergebnisse vom Entwurf des Experimentes ab. Auch in Fällen, in denen die experimentelle und Kontroll-Bedingungen gut abgestimmt erscheinen, basierend auf soliden psychologischen Gründen, können feine Unterschiede in der Aufgabe, oder im Antwort-Modell, das Ausmaß, die räumliche Ausdehnung und sogar die Position der Gehirnregionen bei den Ergebnissen beeinflussen (Raichle et al. 1994). Ansätze zur Berücksichtigung dieser Probleme beinhalten gleichzeitige verhaltensbasierte Maßnahmen, mit mehreren geplanten Bedingungen. Da keine dieser Methoden perfekt funktioniert, muss man die fMRT-Ergebnisse mit Skepsis interpretieren.

Fast alle frühen Neuroimaging Studien beruhten auf einem hierarchischen Subtraktions-Modell für die Isolierung von kognitiver Operationen. Die Studie von Petersen und Kollegen (1988) auf Einzel-Textverarbeitung ist typisch für diesen Ansatz: eine Ruhebedingung wird zuerst untersucht und dann von einer sensorischen Kontrolle (in diesem Fall passive Darstellung der visuellen oder auditiven Worte) subtrahiert. Das Resultat wird von einer Ausgabe-Bedingung, (lesen oder wiederholung von Worten), subtrahiert und das Ergebnis erneut von einer weiteren Stimulations-Bedingung wiederum subtrahiert. Das Modell macht mehrere wesentliche Annahmen. Es akzeptiert, dass die Aktivität des Gehirns auf niedrigeren Ebenen der Hierarchie ist, konstant über hierarchische Ebenen bleibt und dass die passive Präsentation lediglich primär sensorische Regionen aktiviert.

In jüngerer Zeit haben mehrere neue Versuchsdesigns und Analyse-Ansätze, die sich weniger auf Annahmen der hierarchischen Organisation verlassen, die Bildgebungs- Literatur beherrscht. Dazu gehören gemeinsame Entwürfe, in denen alle experimentellen Aufgaben mit einer einzigen, einfachen Basislinie-Bedingung verglichen werden. Auch gibt es jetzt parametrische Modelle, (Price et al. 1992), bei denen die Signalthöhe von der Dimension des Interesses abhängt oder selektive Aufmerksamkeitsänderungen (Corbetta et al. 1990, Dapretto & Bookheimer 1999), identische oder nahezu identische Reize verstärkend oder dämpfend beeinflussen. Ein besonders wichtiges Modell, das nur für fMRT-Forschung möglich ist, ist das ereignisbezogene (event-related, ER) Design. (Savoy et al. 1994). Die obengennante sogenannten Block-Designs setzen voraus, dass die Probanden während eines Block in einen stabilen Zustand eintreten, wobei dann die Aktivität während unterschiedlicher Blöcke verglichen wird.

Das ER-Design präsentiert einen Reiz zu einer Zeit, so dass der Blutabfluß vor der Vorlage eines zweiten Reizes als Reaktion auf dieses bestimmte Element steigen und fallen kann. Elemente der verschiedenen Kategorien werden daher zeitlich voneinander getrennt präsentiert. Dieser Entwurf hat mehrere Vorteile. Die Blut-Durchfluss-Reaktion kann im Laufe der Zeit in einem längeren Block verebben, so dass das Ausmaß des Blutabfluß in ER- Studien erhalten werden kann. In ER-Entwürfe können Müdigkeitseffekte gleichmäßig über Versuche verteilt werden, während im Blockdesign die Verarbeitungsstrategien der Probanden im Laufe des Experiments reifen können, und somit insbesondere spät auftretende experimentelle Bedingungen beeinflussen. Die ursprünglichen ER Entwürfe lassen die erforderliche Zeit (ca. 12-16 s) zu, so dass der Blutabfluß nach jedem Reiz zurück auf die Grundlinie gehen kann. Dieser Vorgang verlängert aber erheblich jede Aufgabe und damit fMRT-Untersuchung. Neuere Ansätze präsentieren Reize schneller und erlauben direkte Vergleiche von hohen Zeiträume über Reiz-Typen.

Da neben individuellen Auswertungen von besonderem Interesse ist, wie sich die Stimulationsaufgaben über Gruppen von Personen statistisch verhalten, müssen bei der funktionellen Bildgebung Gruppen von Personen untersucht werden. Dafür

ist die Voraussetzung, dass die Bilder der Gehirne der verschiedenen Personen hinsichtlich Größe und Konfiguration mathematisch in einen gemeinsamen Referenzraum verwandelt werden.

Fast alle fMRT und PET Experimente berichten daher ihre Ergebnisse in dem sogenannten Talairach koordinierten Raum (Talairach & Tournoux 1988). Dieses stereotaktische System basiert auf der kartographischen Post-mortem-Analyse des Gehirns einer Person. Es wurde als ein Atlas veröffentlicht und wird als digitales Referenzsystem für die moderne funktionelle Bildgebung weltweit verwendet. Im Talairach-System sind alle Positionen in dem dreidimensionalen Raum des Gehirns als eine Zahlenkombination von links nach rechts [X-Dimension: -65 mm linke Hemisphäre (LH), + 65 mm rechte Hemisphäre (RH)]; von anterior nach posterior (y-Dimension: + 70 mm anterior nach -90 mm posterior) und von inferior nach superior (Z-Dimension: -40 mm inferior nach + 65 mm superior) dargestellt.

In diesem Talairach-System ist die Verbindungslinie der vorderen und hinteren Commissuren die Orientierung, an der alle Gehirne ausgerichtet werden. Dies ist dadurch begründet, dass der sagittale Abstand dieser beiden Strukturen zwischen unterschiedlichen Gehirnen kaum variiert. Sehr wohl ist die Orientierung dieser Interkommissuralebene im Raum von Gehirn zu Gehirn aber unterschiedlich, weswegen sich die Normalisierung auf diese Interkommissuralebene bezieht. Der Punkt, an dem die Interkommissuralebene die anteriore Commissur trifft, ist der Ursprung des Koordinatensystems mit dem x-Wert = 0 und dem y-Wert = 0. Auf diese Weise definiert eine drei-Nummer-Koordinate die räumliche Lage von jedem Punkt im Gehirn, die entweder den Peak der Aktivierung oder das geometrische Zentrum einer Region abbildet. Das Koordinatensystem macht es möglich, die Standorte der Hirnaktivität über Zentren, unterschiedliche bildgebende Modalitäten und verschiedene Themen zu vergleichen. Auf diese Art können die Standorte mit hinreichender Sicherheit und in einer gemeinsamen Sprache kommuniziert werden.

Identifikation der Rolle des Gyrus frontalis inferior

Die modernen Verfahren der funktionellen Bildgebung ermöglichen nicht nur eine Kartierung der primären motorischen und sensorischen Hirnareale, sondern auch von Hirnarealen, die in der klassischen Terminologie als sogenannte Assoziationsareale bezeichnet wurden. Bezüglich des motorischen Systems des Menschen wurde zunächst der motorische Kortex untersucht. Man konnte zeigen, dass eine somatotopische Organisation entsprechend des Homunculus von Förster und Penfield (1930) nachweisbar ist. In den jüngeren Jahren sah man außerdem, dass auch der inferiore Gyrus frontalis (IFG) bei einer Reihe von motorischen Leistungen eine Rolle spielt. Makroanatomisch wird der IFG durch den inferioren frontalen Sulcus (IFS) vom mittleren Gyrus frontalis (MFG) getrennt. Rostral wird er in der Regel von dem Frontalpol des Stirnlappens durch den frontomarginalen Sulcus getrennt. Dieser frontomarginale Sulcus kann unabhängig sein, in den mittleren frontalen Sulcus übergehen oder sogar sich in den superioren frontalen Sulcus erstrecken. Die allgemeine Konfiguration des IFG ist dreieckig, mit einer oberen waagerechten und einer dreieckigen unteren Begrenzung. Der dreieckige IFG gliedert sich in drei Teile, die von vorderen horizontalen und vorderen aufsteigenden Rami der Sylvischen Fissur begrenzt werden. Der vordere horizontale Ramus trennt die Pars orbitalis von der Pars triangularis des IFG. Der vordere aufsteigende Ramus trennt die Pars triangularis von der Pars opercularis des IFG. Wenn diese drei Teile und die Rami gut erkennbar sind, kann der IFG dem Buchstaben "M" ähneln. Dabei liegen von rostral (vorne) nach caudal (hinten) die Pars orbitalis, die Pars triangularis und die Pars opercularis und begrenzen den Sulcus lateralis von oben.

Der linke untere frontale Gyrus (IFG) ist für mehr als 100 Jahre der wahrscheinliche Repräsentationsort von differenzierten Bewegungs- und Spracheigenschaften gewesen. Dieses basierte auf dem Bericht von Paul-Broca über einen Patienten mit einem Verlust der Sprachproduktion, wobei in einer Postmortemstudie gefunden wurde, dass als Ursache eine Verletzung im hinteren

Teil der linken unteren Frontalwindung vorlag. Nach neueren zytoarchitektonischen Kriterien wird dieser Bereich den Brodmann-Arealen (BA) 44,45 und 47 zugeordnet (Brodmann 1909). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Sprachstörungen nach Verletzungen dieses Broca-Bereichs mit weiteren spezifischen Defiziten wie Agrammatismus und der Aphemie zusammengehen können (Mohr et al. 1978, Schiff et al. 1993). Jedoch können die klinischen Störungen nach kortikalen Verletzungen, die auf den kaudalen Teil des IFG beschränkt sind, vorübergehend sein (Damasio 1992, Ochfeld et al. 2010, Mori et al. 1989, Tonkonogy et al. 1981), so dass der Bezug eines Funktionsdefizits zu einem bestimmten Gehirnbereich komplizierter ist.

Vor kurzem wurden verschiedene Methoden der funktionellen Bildgebung und zerebralen Systemphysiologie (fMRI, PET, MEG, ERP) eingesetzt, um sprachspezifische Funktionen auf die Anatomie des Gehirns zu beziehen (Cabeza et al. 1997, Cabeza et al. 2000, Mazziotta 2003, Turner et al. 2003). Danach wurde der Broca-Bereich in einen ventralen Teil, der für semantische Funktionen verantwortlich ist, und ein dorsalen Teil, der während syntaktischer Aufgaben aktiviert ist, unterteilt (LoCasto et al. 2004, Homae et al. 2002). Mittels quantitativer Zytoarchitektonik wurde der IFG in eine Reihe von Subareale untergliedert (Amunts et al. 1999, Amunts et al. 2004). Diese zytoarchitektonische Differenzierung führte zu der Hypothese, dass es räumlich differenzierte Funktionsunterschiede geben kann, die auf verschiedene Aspekte der Sprachverarbeitung bezogen werden können. Dem steht gegenüber, dass andere Ergebnisse keine strenge Korrespondenz der Mikroanatomie zu Funktionsspezialisierungen zeigten (Dronkers et al. 2004, Müller 2000, Müller et al. 2004, Meyer et al. 2006, Lindenberg et al. 2007).

Es ist postuliert worden, dass die Beteiligung des IFG während der Sprachproduktion und der Sprachvorstellung Ausdruck des humanen Spiegelneuronsystems sein könnte in Analogie zu den experimentellen Befunden der Sensomotorik bei nicht-menschlichen Primaten (Rizzolatti et al. 1996, Gallese

et al. 1996, Kohler et al. 2002). Tatsächlich konnte eine Aktivierung im BA 44 bei der Beobachtung von Handtätigkeiten (Grafton et al. 1996), Hand-Gegenstand-Interaktionen (Johnson-Frey et al. 2002), und dem Nachahmen von Hand- und Gesichtsbewegungen (Carr et al. 2003, Iacoboni et al. 1999) aufgezeigt werden (Heiser et al. 2003, Koski et al. 2002). Es wurde sogar argumentiert, dass es einen allgemeinen Evolutionsmechanismus zwischen der Gestenerkennung und der menschlichen Sprache geben kann (Lieberman et al. 1967, Liberman et al. 1985). Danach könnte die Sprachproduktion aus der Dekodierung und dem Nachahmen von Lippenbewegungen erklärt werden (Manjaly et al. 2005, Molnar-Szakacs et al. 2005, Rizzolatti et al. 1998). Tatsächlich aktiviert die Bewegungsnachahmung den IFG in ähnlicher Weise wie die Bewegungsdurchführung und Bewegungsbeobachtung (Rizzolatti et al. 1996, Iacoboni et al. 1999, Koski et al. 2002, Buccino et al. 2004, Iacoboni et al. 2005). Dieses ist insbesondere auch das Argument für die Bedeutung von symbolischen Gesten, die ohne Worte sozial kommuniziert werden können (Lindenberg et al. 2011).

Darüber hinaus gibt es funktionelle Verbindungen zwischen der Sprachregion und dem verbalen Arbeitsspeicher, wie durch die Aktivierung gezeigt werden konnte (Paulesu et al. 1993). Die Miteinbeziehung von IFG im Arbeitsgedächtnis wurde nachgewiesen durch seine Miteinbeziehung in Aufgaben der Reproduktion, der Selektion und der Kodierung episodischen Gedächtnisinhalts (Moss et al. 2005, Wagner et al. 1997, Poldrack et al. 1999, Constable et al. 2004, Fujii et al. 2002). So beschrieben Shan und seine Kollegen (2003) die Rolle von IFG, um Informationen auszuwählen, zu beurteilen, miteinander zu vergleichen und zu reproduzieren.

Insgesamt wurde vorgeschlagen, dass die Region im IFG eine zentrale Rolle bei der Bewegungsdurchführung spielt (Parsons et al. 2005). Es wurde nachgewiesen, dass der IFG in der linken und rechten zerebralen Hemisphäre aktiv ist, wenn motorisch besonders herausfordernde Aufgaben (Haslinger et al. 2002, Herath et al. 2001) oder motorische Aufgaben hoher selektiver Aufmerksamkeit ausgeführt werden (Kemnatsu et al. 2005). Ein zusätzlicher Aspekt der Aktionssteuerung

hängt mit der emotionalen Steuerung von Gesichts- und Körperbewegungen zusammen. Es konnte nämlich gezeigt werden, dass die Verarbeitung von Empathie z.B. mit Erzeugen von emotionalen Gesichtsausdrücken sowie bei dem Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken bei anderen Menschen (Leslie et al 2004) den IFG besonders aktiviert (Carr et al. 2003, Decety et al. 2003, Hennenlotter et al. 2005, Seitz et al. 2008). Diese Beobachtungen bedeuten, dass Neurone im IFG das Nachahmen von Ausdrucksbewegungen und deren Beobachtung in ähnlicher Weise wie die Produktion und Vorstellung von Sprache als Kommunikationsfunktion ermöglichen.

In der Summe stützen die oben beschriebenen Studien eine multifunktionale Rolle des IFG im menschlichen Verhalten, der Interpersonalen Interaktion und der verbalen Kommunikation. So sollten Aktivierungen von IFG auf die Sprachfunktion begrenzt beurteilt werden. Eher gehen sie über die formale Verbalisierung hinaus und ermöglichen auch ohne Worte eine soziale Interaktion. So wird angenommen, dass diese Region "alles was wir sehen in Aktion konvertieren kann" (Grèzes et al. 2003) und damit die menschliche Argumentation ermöglichen kann (Chiu et al. 2004). Vornehmlich schien der IFG in den beiden Hemisphären in viele dieser Aufgaben mit einbezogen zu sein.

ZIELE DER ARBEIT

Das Ziel dieser Arbeit war, die räumliche Anordnung der Hirnareale zu erfassen, die für die Verarbeitung der Empathie, der Sprachverarbeitung und der Bewegungssteuerung bedeutsam sind. Dazu wurde die Neuroimaging-Literatur der Jahre 1991-2007 analysiert und untersucht, ob die Funktionsdarstellungen auf Bewegungssteuerung, Sprachverarbeitung und Empathie topographisch im IFG differenzierbar sind. Zu diesem Zweck wurde eine beobachterunabhängige Analysemethode verwendet, wobei die Daten separat für jede Gehirnhemisphäre untersucht wurden.

VERÖFFENTLICHUNG

G. Liakakis, J. Nickel, R. J. Seitz, (2011) Diversity of the inferior frontal gyrus – a meta-analysis of neuroimaging studies *Behavioural Brain Research* (225) 341-7

DISKUSSION

Der räumliche Suchalgorithmus der eingesetzten Clusteranalyse identifizierte 20 mögliche Cluster im IFG. Von diesen erfüllten 14 Cluster das vorbestimmte numerische Schwellenkriterium von $p < 0,01$. Diese 14 Cluster enthielten eine große Zahl von Aktivierungsmaxima. Demgegenüber enthielten die sechs nicht signifikanten Cluster nur einzelne Aktivierungsmaxima. Insgesamt beinhalteten die signifikanten 14 Cluster 1027 der insgesamt 1042 Aktivierungsmaxima.

Vier dieser Cluster hatten einen besonders hohen SCSP. Die Funktionen der semantischen und phonologischen Verarbeitung traten in Cluster 18 in der linken Hemisphäre auf. Aktivierungsmaxima bei Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses traten in Cluster 8 in der linken Hemisphäre. Feine Bewegungssteuerung fand sich in Cluster 4, der in der rechten Hemisphäre lokalisiert war. Und die Verarbeitung von Empathie fiel auf Cluster 11 in der linken Hemisphäre. Legte man ein weniger strenges Kriterium des Spezifitätsindex von Mittelwert + 1 SD an, dann fielen die syntaktische Verarbeitung und die phonologische Verarbeitung in Cluster 17 in der linken Hemisphäre zusammen. Ebenso hing der Cluster 8, der eine Rolle bei dem Arbeitsgedächtnis spielte, auch mit der phonologischen Verarbeitung zusammen.

Die statistische Prüfung der stereotaktischen Positionen dieser vier Cluster deckte auf, dass sie räumlich von einander getrennt waren ($p < 0,05$). Am meisten ventral lag Cluster 11 im linken IFG, der für Empathie wichtig war. Entsprechend dem

Atlas von Talairach und Tournoux (Talairach et al. 1988) bildete er sich im Bereich des linken BA 47 ab. Im mittleren Teil des linken IFG lag Cluster 18, der semantische und phonologische Funktionen beinhaltete. Er fiel auf das BA 45/46. Dorsal angrenzend und nah an dem mittleren frontalen Sulcus fand sich Cluster 8, der ja eine Rolle bei dem Arbeitsgedächtnis spielte. Entsprechend den Koordinaten fiel er in das BA 44. Lediglich Cluster 4 lag in der rechten Hemisphäre und zwar im unteren und hinteren Teil des IFG. Cluster 4 war für die feine Bewegungssteuerung wichtig und lag im frontalen Operculum. Dieser Cluster hatte die größte Varianz in der x-Dimension. Dies beruhte darauf, dass in manchen Studien die Aktivierungen an der Außenseite des Operculums lokalisiert waren (Grèzes et al. 2002, Schmitz et al. 2005), während in anderen Studien die Aktivierungsmaxima an der inneren Oberfläche des Operculums lagen (Tamm et al. 2002, Kumari et al. 2003). Cluster 4 und 11 unterschieden sich zwar in Bezug auf ihre hemisphärische Lateralisation, aber nicht in Bezug auf ihre y- und z-Koordinaten. Dies deutet darauf hin, dass die Verarbeitung der feinen Bewegungssteuerung und die Verarbeitung der Empathie in praktisch identischen Positionen innerhalb des IFG auftraten.

Diese Meta-Analyse untersuchte, ob perzeptive und produktive Funktionen der Sprachverarbeitung verglichen mit der feinen Bewegungssteuerung und der Verarbeitung der Empathie auch räumlich different lokalisiert sind und deshalb in verschiedenen Bereichen innerhalb des inferioren Frontalgyrus (IFG) auftreten. Dazu wurde eine anwenderunabhängige automatisierte Clusteranalyse durchgeführt. Sie erlaubte, Funktionscluster zu identifizieren, die sich aus Mittelwerten von Aktivierungsmaxima berechneten, die in den verschiedenen Studien für die Funktionen von Interesse berichtet wurden. Diese Cluster erlauben eine räumliche Auflösung, die über räumliche Auflösung der ursprünglichen Funktionsbilder hinausgeht (Nickel et al. 2005, Seitz et al. 2006). Es gab zwei Hauptbeobachtungen. Zuerst, semantische und phonologische Verarbeitung fanden sich im gleichen linken hemisphärischen Cluster. Dieses kann dahingehend interpretiert werden, dass die perzeptiven und produktiven Aspekte der

Sprachverarbeitung die gleiche neurale Struktur im IFG engagieren. Dies ist gut vereinbar mit dem Konzept des Spiegelneuronsystems, dass ja eine unmittelbare Verbindung zwischen Wahrnehmung und Tätigkeit auf neuronaler Ebene ermöglicht (Rizzolatti et al. 1996, Gallese et al. 1996, Rizzolatti et al. 1998). Zweitens, der Cluster, der für die feine Bewegungssteuerung wichtig war, fand sich in einer ventralen Position im IFG, die vermutlich dem BA 47 entspricht. Diese Lateralization betrifft eine Funktionsdichotomie. Denn Empathie, die Wahrnehmung miteinbezieht, erscheint als eine Fähigkeit, die durch die dominante Hemisphäre wahrgenommen wird, während die feine Bewegungssteuerung durch einen praktisch identischen Bereich des IFG in der nicht-dominanten Hemisphäre eingenommen wird. Anatomische Konnektivitätsstudien haben aufgedeckt, dass dieser Bereich dadurch gekennzeichnet ist, dass er ausgedehnte anatomische Verbindungen zu visuellen und limbischen Hirnstrukturen hat (Petrides et al. 2002). Dementsprechend, gibt es eine faszinierende Vielfalt innerhalb des IFG hinsichtlich der Verbindung zwischen Wahrnehmung und Tätigkeit. Während diese Verbindung für kommunikative Tätigkeiten, einschließlich Sprache unmittelbar gegeben ist, beinhaltet die Psychomotorik den IFG in beiden Hemisphären mit der Wahrnehmung links und der Aktionssteuerung rechts. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, dass die Kommunikation mit symbolischen Gesten den IFG in jeder Hemisphäre mit einbezieht (Lindenberg et al. 2011).

Vorhergegangene Studien haben gezeigt, dass der IFG eine beträchtliche makroskopische und mikroskopische intersubjektive Variabilität hat (Amunts et al. 1999, Amunts et al. 2004). Es gibt eine Kontroverse, ob die räumlich eindeutigen Aktivierungsfoki im linken IFG auch funktionell unterschiedlich sind (Lindenberg et al. 2007). In einer ähnlichen Analyse wie hier haben Vigneau et al. (2006) gezeigt, dass semantische und phonologische Verarbeitung überlappen, welches durch diese Studie eindeutig gestützt wird. Außerdem zeigte eine Meta-Analyse, die auf berichteten Koordinaten basierte, dass der rostrale Teil des IFG in der semantischen Verarbeitung aktiviert war (Bookheimer 2002), welches mit dem Cluster 18 in dieser Studie übereinstimmt. In einer Meta-Analyse von Studien zur

Sprachenverarbeitung, die auf Wahrscheinlichkeitsdiagrammen basierte, wurde gefunden, dass eine dorsale Region im IFG mit verzögertem Rückruf von Wörtern zusammenhing, während eine ventrale Region für die lexikalischen Betriebe wichtig war (Chein et al. 2002). Die dorsale Region, die auf Beziehungen zum Arbeitsgedächtnis hatte, entspricht gut dem Cluster 8 in dieser Studie. Eine Meta-Analyse von sieben fMRT-Studien, die auf einer voxelbasierten Berechnung der ursprünglichen fMRT-Daten beruhte, deckte auf, dass eine dorsale Region des IFG während der Beobachtung von Tätigkeiten in Imitationsexperimenten aktiv war (Molnar-Szakacs et al. 2005). Demgegenüber war der pars triangularis während der Beobachtung bilateral aktiv aber nicht bei der Bewegungsnachahmung (Molnar-Szakacs et al. 2005). Die Aktivierung des pars triangularis entsprach dem Cluster 4 mit der feinen Bewegungssteuerung in der rechten Hemisphäre in dieser Studie.

Vornehmlich dürfen Meta-Analysen die Frage einer Funktionsparzellierung von ausgewählten Gehirnbereichen beantworten können. Dieses ist vor kurzem auch für den frontalen medialen Kortex gezeigt worden, wo verschiedene Funktionseinheiten entlang der medialen Oberfläche des Gyrus frontalis superior identifiziert wurden. Diese Areale hingen mit der subjektiven Perspektive zusammen, die von großer Bedeutung für die subjektive Verhaltenskontrolle ist (Seitz et al. 2006, Overwalle et al. 2009). Demgegenüber zeigte der dorsolaterale Frontalkortex eine große Überlappung für verschiedene Arbeitsspeicherfunktionen (Duncan et al. 2000). In dieser Untersuchung sollte herausgefunden werden, ob verschiedene Teile des inferioren frontalen Gyrus auf Grundlage von verschiedenen Verhaltensaufgaben getrennt werden können. Dabei sollten Funktionen wie Sprache, Bewegungssteuerung und Empathie untersucht werden und mit statistischen Verfahren deren räumliche Differenzierung untersucht werden. Besonders wichtig war es, Funktionen diesen Clustern zuschreiben, die auf den experimentellen Entwürfen der ursprünglichen Studien basierten. Wegen der Vielfältigkeit der zerebralen Aktivierungen sogar in gut definierten psychologischen Experimenten, sollte diese Analyse neue Einblicke in die funktionelle Parzellierung des IFG eröffnen.

Diese Untersuchung, die auf 485 Neuroimaging-Studien basiert, die zwischen 1991 und 2007 veröffentlicht wurden, hat gezeigt, dass es drei räumlich eindeutige Funktionscluster im linken IFG und ein Funktionscluster im rechten IFG gibt. Ein Cluster in der linken Hemisphäre (Cluster 18) wurde bei semantischen und phonologischen Aufgaben wie Reimerzeugung, Synonymerzeugung und Übersetzung (Klein et al. 1995), Sprachflüssigkeit (Curtis et al. 1999), semantische Wiederherstellung (Moss et al. 1995), Wortwiederholung, Synonymproduktion (Phelps et al. 1997), lexikalische Entscheidung (Xiao et al. 2005), innere Spracheerzeugung (Shergill et al. 2002) und semantische Kategorisierung (Bright et al. 2004) aktiviert. Interessanterweise, gab es keinen entsprechenden Cluster für die syntaktische Verarbeitung, die als eine IFG Funktion aufgefasst worden ist. Aber bei weniger stringenter Schwelle des Spezifitätsindex SCSP gab es ein Cluster mit Bezug zu syntaktischer und phonologischer Verarbeitung. Im Gegensatz zu einer weiteren Publikation (Poldrack et al. 1999) trennte die hier verwendete Analyse nicht die semantische und phonologische Verarbeitung im linken IFG. Vielmehr fielen diese beiden Kategorien in einem Cluster zusammen. Dies ist deshalb von besonderem Interesse, da diese Studie so angelegt war, dass semantische, phonologische und syntaktische Verarbeitung unterschieden wurden.

Der zweite linkshemisphärische Cluster beinhaltete Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis, einschließlich mündliche „n-back“-Aufgaben (Rämä et al. 2001), das assoziative Lernen (Gould et al. 2003), Erinnerung topographischen Wege (Maguire et al. 1997), verbales Arbeitsgedächtnis (Honey et al. 2000), arithmetische Aufgaben (Kong et al. 2005) mit Vorwärts- und Rückwärtsabruf (Sun et al. 2005) beteiligten. Dieses war ein überraschendes Ergebnis. Dennoch sind Arbeitsspeicherfunktionen für die Sprachenverarbeitung besonders relevant. Dementsprechend unterstreichen der erste und zweite Cluster im IFG die weithin bekannte Linkslateralisation unterschiedlicher Aspekte der Sprachverarbeitung bei Rechtshändern.

Ein dritter Cluster hing mit feiner Bewegungssteuerung zusammen. In vielen dieser Aufgaben wurden Bewegungen in Bezug auf sensorische Stimuli durchgeführt. Die Aufgaben umfassten das Beobachten von Handbewegungen (Molnar-Szakacs et al. 2005), die Bestimmung einer Handposition (Grèzes et al. 2002), die Hemmung der Bewegung durch Tastenbetätigung (Kumari et al. 2003) und das Reagieren auf vorhersagbare und unvorhersehbare Gewichtänderungen (Schmitz et al. 2005), eine Go/no-go Aufgabe (Tamm et al. 2002), das Nachahmen von Bewegungen (Buccino et al. 2001) und das synchrone Klopfen zu einem auditorischen Signal (Rao et al. 1997). Diese Ergebnisse stimmen mit dem Konzept überein, dass das menschliche Spiegelneuronsystem im IFG lokalisiert ist (Rizzolatti et al. 1996, Gallese et al. 1996). Das menschliche Spiegelneuronsystem wird aktiviert, wenn Menschen ein Objekt, das ergriffen werden soll, sehen oder durch Handbewegungen unterschieden werden sollen (Taira et al. 1998). In Verbindung mit der Fähigkeit, Bewegungen wahrzunehmen und die Absicht von Tätigkeiten auszuwerten, dürfte der IFG eine Rolle bei der internen Darstellung von Bewegungen spielen (Iacoboni et al. 1999, Rizzolatti et al. 1998, Harrington et al. 2000). Es wurde daher vorgeschlagen, dass diese Region besonders aktiv ist, wenn bei den Aufgaben besondere Schwierigkeiten oder selektive Aufmerksamkeit erforderlich ist (Haslinger et al. 2002, Herath et al. 2001, Kemmotsu et al. 2005). Außerdem wurde beschrieben, dass der IFG für die Selektion konkurrierender Information während der Worterzeugung (Thompson-Schill et al. 1999) oder beim Abruf erlernter manueller Fähigkeiten (Matsubara et al. 2004) verantwortlich ist. Die Entdeckung einer Aktivierung des IFG während der Hemmung des üblichen manuellen Verhaltens (Tamm et al. 2002, Matsubara et al. 2004, Aron et al. 2004) ermöglicht die Steuerung feiner Bewegungen. Vandenberg und Kollegen (1999) haben daher formuliert, dass der IFG stets daran beteiligt ist, wenn gelernte Bewegungssequenzen abgerufen oder modifiziert werden müssen. Besonders interessant war jedoch, dass dieser Cluster im rechten IFG lokalisiert war. Dies bestätigte eine frühere Beobachtung in Bezug auf das Lernen von sequentiellen Fingerbewegungen (Seitz et al. 1992). Aber es gibt darüber hinaus weitere

Studien, die für sensorimotorische Integrationsfunktionen eine Prädominanz der rechten Hemisphäre zeigen (Aron et al. 2004, Vandenberg et al. 1999).

Schließlich hing der Cluster mit der niedrigsten Position im linken IFG mit der Verarbeitung des emotionalen Verhaltens und insbesondere der Empathie zusammen. Beispiele für diese Aufgaben sind das Wahrnehmen von kongruenten und inkongruenten Gefühlsausdrücken (Decety et al. 2003), also lachen und andere Leute lachen sehen (Hennenlotter et al. 2005) und das Gefühl von Schuld (Shin et al. 2000). Dieser Befund ist mit anderen Studien in Einklang, welche die spezifische Miteinbeziehung des IFG in Bezug auf Empathie zeigen (Carr et al. 2003, Iacoboni et al. 1999). Die Linkslateralisation in dieser Meta-Analyse ist deshalb von großem Interesse, da die Bewertung emotionaler Gesichtsausdrücke den linken, aber nicht den rechten IFG aktiviert (Seitz et al. 2008).

Es sollte erwähnt werden, dass diese vier Funktionscluster als kritische Knotenpunkte in kortiko-kortikalen und kortiko-subkortikal Netzwerken angesehen werden sollten. Sie dienen bestimmten Funktionen, wie der Fasciculus arcuatus, der den IFG mit parietalen und temporalen Kortexarealen verbindet (Catani et al. 2005). Zusätzlich haben multivariate Netzwerkanalysen die komplizierte Beschaffenheit solcher Netzwerke für verschiedene Funktionen des menschlichen Gehirns aufgezeigt (Nomi et al. 2008, Bullmore et al. 2009, Fair et al. 2009). Dabei dürften die Cluster kritische Knotenpunkte darstellen, wie sie von Mesulam (1981) beschrieben wurden.

Aus technischem Blickwinkel sollte erwähnt werden, dass die Ventralseite des Gehirns, insbesondere der orbitofrontale Gyrus, für Artefakte bei der MRT-Messung besonders empfindlich ist (Ojemann et al. 1997, Wilson et al. 2003). Normalerweise kann dieses durch passende Korrekturverfahren gemindert oder sogar behoben werden (Cusack et al. 2005, Schmidt et al. 2005). Für diese Meta-Analyse war jedoch wichtig, dass der IFG verglichen mit dem orbitofrontalen Gyrus weiter entfernt von den Nasennebenhöhlen an der Schädelbasis als der

orbitofrontale Gyrus oder der Gyrus rectus lag und sich vor allem nach dorsal in den mittleren Bereich des Gehirns erstreckt.

Diese topographisch und funktionell ausgerichtete Meta-Analyse von funktionellen Bildgebungsdaten des menschlichen Gehirns erlaubte, statistisch definierte Funktionsaktivierungsmaxima an vier räumlich distinkte Cluster im IFG zuzuweisen. Dennoch hat diese Untersuchung Beschränkungen. Zuerst wurden die Suchkriterien auf die anatomischen Beschreibungen IFG und Inselrinde beschränkt, während andere Autoren weitere Beschreibungen für diese zerebralen Bereichen wie ventrolateralen präfrontalen Kortex oder Region vorgeschlagen haben (Petrides et al. 2002). Ähnlich könnte Einbeziehung der BA 44, 45 und 47 die Zahl der gefundenen Publikationen vergrößert haben. Es ist daher möglich, dass die Einbeziehung solcher Suchkriterien weitere Cluster ergeben haben würde. Aber wegen der großen Stichprobe, die in dieser Studie analysiert wurde, sind die vorliegenden Daten als sehr robust zu beurteilen. Zweitens wurden die Aufgabenbeschreibungen verwendet, die in den erfassten Studien verwendet wurden. Bei den Funktionseigenschaften, die den Clustern zugeschrieben wurden, handelte es sich allerdings um solche, die durch den räumlichen Suchalgorithmus im IFG identifiziert wurden. Es sollte daher hervorgehoben werden, dass diese sieben Funktionskategorien nicht exklusiv sind. Eher stellen sie allgemeine Beschreibungen ähnlichen Subfunktionen dar, die in den ursprünglichen Artikeln beschrieben wurden. Drittens sind die identifizierten Cluster geeignet, Verbindungen zwischen perzeptiven und produktiven Aspekten von verbaler und nonverbaler Kommunikation aufzuzeigen. Es sollte schließlich angemerkt werden, dass die meisten Funktionen des menschlichen Gehirns auf kritischen Netzwerken basieren, die in einem konzertanten Zusammenspiel arbeiten und sich nicht auf anatomische Knotenpunkte beschränken. Dennoch gibt es viele Daten in der wissenschaftlichen Literatur, die kritische Funktionsregionen im menschlichen Gehirn aufzeigen. Folglich kann eine Meta-Analyse wie in dieser Untersuchung ein neues Licht auf die funktionelle Gliederung des menschlichen Gehirns einschließlich des IFG werfen.

SCHLUSSFOLGERUNG

In dieser großen Meta-Analyse konnte nachgewiesen werden, dass im IFG des Menschen vier unterschiedliche Funktionsareale in den Bildgebungsstudien differenziert werden können. In der linken Großhirnhemisphäre fanden sich ein Areal für semantische und phonologische Verarbeitung, dorsal für das verbale Arbeitsgedächtnis, sowie ventral für empathische Verarbeitung. Zu letzterem in homologer Lokalisation in der rechten Hemisphäre fand sich ein Cluster, der für die feine Bewegungssteuerung von Bedeutung war. Mit Blick auf die Hypothese des humanen Spiegelneuronensystems, das im IFG verortet wird, ergeben sich somit interessante Hypothesen über die enge räumliche Nachbarschaft rezeptiver und produktiver Sprachfunktionen sowie die Hemisphärenlateralisation der perzeptiv-emotionalen und motorisch-emotionalen Verarbeitung.

LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

- Amaro E Jr, Barker GJ. Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cogn* **2006**; 60(3):220-32
- Amunts K, Schleicher A, Bürgel U, Mohlberg H, Uylings HB, Zilles K. Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *J Comp Neurol* **1999**; 412: 319-41
- Amunts K, Weiss PH, Mohlberg H, Pieperhoff P, Eickhoff S, Gurd JM et al. Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space – the role of Brodmann areas 44 and 45. *Neuroimage* **2004**; 22: 42-56
- Aron AR, Monsell S, Sahakian BJ, Robbins TW. A componential analysis of task-switching deficits associated with lesions of left and right frontal cortex. *Brain* **2004**; 127: 1561-73

- Bookheimer S. Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annu Rev Neurosci* **2002**; 25: 151-88
- Brett M, Johnsrude IS, Owen AM. The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci* **2002**; 3: 243-9
- Bright P, Moss H, Tyler LK. Unitary vs multiple semantics: PET studies of word and picture processing. *Brain Language* **2004**; 89: 417-32
- Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt aufgrund des Zellenbaues. Barth **1909**, Leipzig
- Buccino G, Binkofski F, Fink GR, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Seitz RJ, Zilles K, Rizzolatti G, Freund HJ. Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *Eur J Neurosci* **2001**; 13: 400-4
- Buccino G, Vogt S, Ritzl A, Fink GR, Zilles K, Freund HJ, Rizzolatti G. Neural Circuits underlying imitation learning of hand actions: an event-related fMRI study. *Neuron* **2004**; 42: 323-34
- Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* **2009**; 10: 186-198
- Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition: an empirical review of PET studies with normal subjects. *J Cogn Neurosci* **1997**; 9: 1–26
- Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* **2000**; 12: 1–47
- Caplan D. Functional neuroimaging studies of syntactic processing. *J Psycholinguistic Research* **2001**; (30) 3: 297-320
- Carr L, Iacoboni M, Dubeau MC, Mazziotta JC, Lenzi GL. Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci USA* **2003**; 100: 5497-502
- Catani M, Jones DK, Ffytche DH. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol* **2005**; 57: 8–16
- Chein JM, Fissel K, Jacobs S, Fiez JA. Functional heterogeneity within Broca's area during verbal working memory. *Physiology Behavior* **2002**; 77: 635-9

- Chiu NT, Lee BF, Hsiao S, Pai MC. Educational level influences regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* **2004**; 45: 1860-3
- Cohen MS, Bookheimer SY. Localization of brain function using magnetic resonance imaging. *Trends Neurosci* **1994**; 17(7):268-77
- Cohen MS. Parametric analysis of fMRI data using linear systems methods. *Neuroimage* **1997**; 6(2):93-103
- Constable RT, Pugh KR, Berroya E, Mencl WE, Westerveld M, Ni W, Shankweiler D. Sentence complexity and input modality effects in sentence comprehension: an fMRI study. *Neuroimage* **2004**; 22: 11-21
- Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Schulman GL, Petersen SE. Attentional modulation of neural processing of shape, color and velocity in humans. *Science* **1990**; 248(4962):1556-9
- Curtis VA, Bullmore ET, Morris RG, Brammer MJ, Williams SC, Simmons A, Sharma T, Murray RM, McGuire PK. Attenuated frontal activation in schizophrenia may be task dependent. *Schizophr Res* **1999**; 37: 35-44
- Cusak R, Russell B, Cox SM, De Panfilis C, Schwarzbauer C, Ansorge R. An evaluation of the use of passive shimming to improve frontal sensitivity in fMRI. *Neuroimage* **2005**; 24: 82-91
- Damasio AR. Aphasia. *N Engl J Med* **1992**; 326: 531–539
- Dapretto M, Bookheimer SY. Form and content: Dissociating syntax and semantics in sentence comprehension. **1999**; *Neuron* 24: 427-32
- Decety J, Chaminade T. Neural correlates of feeling sympathy. *Neuropsychologia* **2003**; 41: 127-38
- Dronkers NF, Wilkins DP, Van Valin RD Jr, Redfern BB, Jaeger JJ. Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. *Cognition* **2004**; 92: 145–177
- Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* **2000**; 23: 475-83
- Fair DA, Cohen AL, Power JD, Dosenbach NUF, Church JA, Miezin FM, Schlaggar BL, Petersen SE. Functional brain networks develop from a local to

- distributed organization. PLoS Comput Biol **2009**
- Fujii T, Okuda J, Tsukiura T, Ohtake H, Suzuki M, Kawashima R, Itoh M, Fukuda H, Yamadori A. Encoding-related brain activity during deep processing of verbal materials: a PET study. *Neurosci Res* **2002**; 44: 429-38
- Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. Action recognition in the premotor cortex. *Brain* **1996**; 119: 593-609
- Gould RL, Brown RG, Owen AM, ffytche DH, Howard RJ. fMRI BOLD response to increasing task difficulty during successful paired associates learning. *Neuroimage* **2003**; 20: 1006-19
- Grafton ST, Arbib MA, Fadiga L, Rizzolatti G. Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography 2. Observation compared with imagination. *Exp Brain Res* **1996**; 112: 103-11
- Grèzes J, Decety J. Does visual perception of object afford action? Evidence from a neuroimaging study. *Neuropsychologia* **2002**; 40: 212-22
- Grèzes J, Armony JL, Rowe J, Passingham RE. Activations related to mirror and canonical neurones in the human brain: an fMRI study. *Neuroimage* **2003**; 18: 928-37
- Harrington DL, Rao SM, Haaland KY, Bobholz JA, Mayer AR, Binderx JR, Cox RW. Specialized neural systems underlying representations of sequential movements. *J Cog Neurosci* **2000**; 12: 56-77
- Haslinger B, Erhard P, Weilke F, Ceballos-Baumann AO, Bartenstein P, Gräfin von Einsiedel H, Schwaiger M, Conrad B, Boecker H. The role of lateral premotor-cerebellar-parietal circuits in motor sequence control: a parametric fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* **2002**; 13: 159-68
- Heiser M, Iacoboni M, Maeda F, Marcus J, Mazziotta JC. The essential role of Broca's area in imitation. *Eur J Neurosci* **2003**; 17: 1123-8
- Hennenlotter A, Schroeder U, Erhard P, Castrop F, Haslinger B, Stoecker D, LangeKW, Ceballos-Baumann AO. A common neural basis for receptive and expressive communication of pleasant facial affect. *Neuroimage* **2005**; 26: 581-91
- Herath P, Klingberg T, Young J, Amunts K, Roland P. Neural correlates of dual

- task interference can be dissociated from those of divided attention: an fMRI study. *Cereb Cortex* **2001**; 11: 796-805
- Homae F, Hashimoto R, Nakajima K, Miyashita Y, Sakai KL. From perception to sentence comprehension: the convergence of auditory and visual information of language in the left inferior frontal cortex. *Neuroimage* **2002**; 16: 883-900
- Honey GD, Bullmore ET, Sharma T. Prolonged reaction time to a verbal working memory task predicts increased power of posterior parietal cortical activation. *Neuroimage* **2000**; 12: 495-503
- Iacoboni M, Woods RP, Brass M, Bekkering H, Mazziotta JC, Rizzolatti G. Cortical mechanisms of human imitation. *Science* **1999**; 286: 2626-8
- Iacoboni M, Molnar-Szakacs I, Gallese V, Buccino G, Mazziotta JC, Rizzolatti G. Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biol* **2005**; 3:e79
- Johnson-Frey SH, Maloof FR, Newman-Norlund R, Farrer C, Inati S, Grafton ST. Actions or hand-object interactions? Human inferior frontal cortex and action observation. *Neuron* **2003**; 39: 1053-8
- Kemmotsu N, Villalobos ME, Gaffrey MS, Courchesne E, Müller RA. Activity and functional connectivity of inferior frontal cortex associated with response conflict. *Cog Brain Res* **2005**; 24: 335-42
- Klein D, Milner B, Zatorre RJ, Meyer E, Evans AC. The neural substrates underlying word generation: a bilingual functional-imaging study. *Proc Natl Acad Sci USA* **1995**; 92: 2899-903
- Kohler E, Keysers C, Umiltà MA, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Hearing sounds understanding actions: action representation in mirror neurons. *Science* **2002**; 297: 846-8
- Kong J, Wang C, Kwong K, Vangel M, Chua E, Gollub R. The neural substrate of arithmetic operations and procedure complexity. *Cog Brain Res* **2005**; 22: 397-405
- Koski L, Wohlschläger A, Bekkering H, Woods RP, Dubeau MC, Mazziotta JC, Iacoboni M. Modulation of motor and premotor activity during imitation of

- target-directed actions. *Cereb Cortex* **2002**; 12: 847-55
- Kumari V, Gray JA, Geyer MA, ffytche D, Soni W, Mitterschiffthaler MT, Vythelingum GN, Simmons A, Williams SC, Sharma T. Neural correlates of tactile prepulse inhibition: a functional MRI study in normal and schizophrenic subjects. *Psychiatry Res* **2003**; 122: 99-113
- Le Bihan D. Functional MRI of the brain principles, applications and limitations. *J Neuroradiol* **1996** (1): 1-5
- Le Bihan D, Lehericy S. Practical aspects of realization of functional MRI. *J Neuroradiol* **1999** (1 Suppl): S54-8
- Leslie KR, Johnson-Frey SH, Grafton ST. Functional imaging of face and hand imitation: towards a motor theory of empathy. *Neuroimage* **2004**; 21: 601-7
- Liberman AM, Cooper FS, Shankweiler DP, Studdert-Kennedy M. Perception of the speech code. *Psychol Rev* **1967**; 74: 431-61
- Liberman AM, Mattingly IG. The motor theory of speech perception revised. *Cognition* **1985**; 21: 1-36
- Lindenberg R, Fangerau H, Seitz RJ. Broca's area as a collective term? *Brain Lang* **2007**; 102: 22-9
- Lindenberg R, Uhlig M, Scherfeld D, Schlaug G, Seitz RJ. Communication with emblematic gestures: Shared and distinct neural correlates of expression and reception. *Human Brain Mapp* **2012**; 33: 812-823
- LoCasto PC, Krebs-Noble D, Gullapalli RP, Burton MW (2004) An fMRI investigation of speech and tone segmentation. *J Cog Neurosci* **2004** 16(9): 1612-24
- Maguire EA, Frackowiak RS, Frith CD. Recalling routes around London: activation of the right hippocampus in taxi drivers. *J Neurosci* **1997**; 17: 7103-10
- Manjaly ZM, Marshall JC, Stephan KE, Gurd JM, Zilles K, Fink GR. Context-dependent interactions of left posterior inferior frontal gyrus in a local visual search task unrelated to language. *Cogn Neuropsychol* **2005**; 22: 292-305
- Matsubara M, Yamaguchi S, Xu J, Kobayashi S. Neural correlates for the suppression of habitual behavior: a functional MRI Study. *J Cogn Neurosci* **2004**; 16: 944-54

- Mazziotta JC. Imaging: window on the brain. *Arch Neurol* **2000**; 57: 1413–1421
- Mesulam MM. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* **1981**; 10: 309-325
- Meyer ME, Jäncke L. Involvement of the left and right frontal operculum in speech and nonspeech perception and production. In: Grodzinsky Y, Amunts K (eds.) *Broca's region* (pp. 218–241). Oxford University Press **2006**; Oxford, New York.
- Mohr JP, Pessin MS, Finkelstein S, Funkenstein HH, Duncan GW, Davis KR. Broca aphasia: pathologic and clinical. *Neurology* **1978**; 28: 311–324
- Molnar-Szakacs I, Iacoboni M, Koski L, Mazziotta JC. Functional segregation within pars opercularis of the inferior frontal gyrus: evidence from fMRI studies of imitation and action observation. *Cereb Cortex* **2005**; 15: 986-94
- Mori E, Yamadori A, Furumoto M. Left precentral gyrus and Broca's aphasia: a clinicopathologic study. *Neurology* **1989**; 39: 51–54
- Moss HE, Tyler LK. Investigating semantic memory impairments: the contribution of semantic priming. *Memory* **1995**; 3: 359-95
- Moss HE, Abdallah S, Fletcher P, Bright P, Pilgrim L, Acres K, Tyler LK: Selecting among competing alternatives: selection and retrieval in the left inferior frontal gyrus. *Cereb Cortex* **2005**; 15: 1723-35
- Müller RA (2000). Big “housing” problem and a trace of neuroimaging: Broca's area is more than a transformation center. *Behav Brain Sci* **2000**; 23: 42
- Müller RA, Basho S. Are nonlinguistic functions in “Broca's area” prerequisites for language acquisition? fMRI findings from an ontogenetic viewpoint. *Brain Lang* **2004**; 89: 329–336
- Nickel J, Seitz RJ. Functional clusters in the human parietal cortex as revealed by an observer-independent meta-analysis of functional activation studies. *Anat Embryol* **2005**; 210: 463-72
- Nomi JS, Scherfeld D, Friederichs S, Schäfer R, Franz M, Wittsack HJ, Azari NP, Missimer J, Seitz RJ. On the neural networks of empathy: a principal component analysis of an fMRI study. *Behav Brain Funct* **2008**; 4: 41
- Ochfeld E, Newhart M, Molitoris J, Leigh R, Cloutman L, Davis C, Crinion J, Hillis

- AE. Ischemia in broca area is associated with broca aphasia more reliably in acute than in chronic stroke. *Stroke*. **2010**; 41: 325-30
- Ojemann JG, Abkudak E, Snyder AZ, McKinstry RC, Raichle ME, Conturo TE. Anatomic localization and quantitative analysis of gradient refocused echo-planar fMRI susceptibility artifacts. *Neuroimage* **1997**; 6: 156-67
- Overwalle F. Social cognition and the brain: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp* **2009**; 30: 829-58
- Parsons LM, Sergent J, Hodges DA, Fox PT. The brain basis of piano performance. *Neuropsychologia* **2005**; 43: 199-215
- Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS. The neural correlates of the verbal Component of working memory. *Nature* **1993**; 362: 342-345
- Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single word processing. *Nature* **1988**; 331(6157):585-9
- Petrides M, Pandya DN. Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *Eur J Neurosci* **2002**; 16: 291-310
- Phelps EA, Hyder F, Blamire AM, Shulman RG. FMRI of the prefrontal cortex during overt verbal fluency. *Neuroreport* **1997**; 8: 561-5
- Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *Neuroimage* **1999**; 10: 15-35
- Price RR, Creasy JL, Lorenz CH, Partain CL. Magnetic resonance angiography techniques. *Invest Radiol* **1992**; 27 Suppl 2: S27-32
- Rämä P, Martinkauppi S, Linnankoski I, Koivisto J, Aronen HJ, Carlson S. Working memory of identification of emotional vocal expressions: an fMRI study. *Neuroimage* **2001**; 13: 1090-101
- Raichle ME, Fiez JA, Videen TO, MacLeod AM, Pardo JV, Fox PT, Petersen SE. Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. **1994**; *Cereb Cortex* 4:8-26
- Rao SM, Harrington DL, Haaland KY, Bobholz JA, Cox RW, Binder JR.

- Distributed neural systems underlying the timing of movements. *J Neurosci* **1997**; 17: 5528-35
- Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L. Premotor cortex and the recognition of motor action. *Brain Res Cogn Brain Res* **1996**; 3: 131-141
- Rizzolatti G, Arbib MA. Language within our grasp. *TINS* **1998**; 21: 188-94
- Schiff HB, Alexander MP, Naeser MA, Galaburda A M. Aphemia. Clinical-anatomic correlations. *Arch Neurol* **1993**; 40: 720–727
- Schmidt CF, Boesiger P, Ishai A. Comparison of fMRI activation as measured with gradient- and spin-echo EPI during visual perception. *Neuroimage* **2005**; 26: 852-859
- Schmitz C, Jenmalm P, Ehrsson HH, Forssberg H. Brain activity during predictable and unpredictable weight changes when lifting objects. *J Neurophysiol* **2005**; 93: 1498-509
- Seitz RJ, Roland PE. Learning of finger movement sequences: a combined kinematic and positron emission tomography study. *Eur J Neurosci* **1992**; 4: 154-165
- Seitz RJ, Nickel J, Azari NP. Functional modularity of the medial prefrontal cortex: involvement in human empathy. *Neuropsychology* **2006**; 20: 743-51
- Seitz RJ, Scherfeld D, Friederichs S, Popp K, Wittsack H-J, Azari NP, Franz M. Valuating other people's emotional face expression: A combined fMRI and EEG study. *Neuroscience* **2008**; 152: 713-22
- Shan B. Chinese semantic processing cerebral areas. *Chin Science Bull* **2003**; 48: 2607-10
- Shergill SS, Brammer MJ, Fukuda R, Bullmore E, Amaro E Jr, Murray RM, McGuire PK. Modulation of activity in temporal cortex during generation of inner speech. *Human Brain Mapp* **2002**; 16: 219-27
- Shin LM, Dougherty DD, Orr SP, Pitman RK, Lasko M, Macklin ML, Alpert NM, Fischman AJ, Rauch SL; Activation of anterior paralimbic structures during guilt-related script-driven imagery. *Biol Psychiatry* **2000**; 48: 43-50
- Stowe LA, Wijers AA. PET studies of language: An assessment of the reliability of the technique. *J Psycholinguistic Research* **1994**; 23: 499-527

- Sun X, Zhang X, Chen X, Zhang P, Bao M, Zhang D, Chen J, He S, Hu X. Age-dependent brain activation during forward and backward digit recall revealed by fMRI. *Neuroimage* **2005**; 26: 36-47
- Taira M, Kawashima R, Inoue K, Fukuda H. A PET study of axis orientation discrimination. *Neuroreport* **1998**; 9: 283-8
- Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Thieme **1988**, Stuttgart
- Tamm L, Menon V, Reiss AL. Maturation of brain function associated with response inhibition. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **2002**; 41: 1231-8
- Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Kan IP. Effects of repetition and competition on activity in left prefrontal cortex during word generation. *Neuron* **1999**; 23: 513-22
- Tonkonogy J, Goodglass H. Language function, foot of the third frontal gyrus, and rolandic operculum. *Arch Neurol* **1981**; 38: 486–490
- Townsend DW. Physical principles and technology of clinical PET imaging. *ANN Acad Med Singapore* **2004**; 33(2): 133-45
- Turner R, Jones T. Techniques for imaging neuroscience. *Br Med Bull* **2003**; 65:3–20
- Vandenberghe R, Dupont P, Bormans G, Mortelmans L, Orban GA. Brain activity underlying stereotyped and non-stereotyped retrieval of learned stimulus-response associations. *Eur J Neurosci* **1999**; 11: 4037-50
- Vigneau M, Beaucousin V, Hervé PY, Duffau H, Crivello F, Houdé O, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage* **2006**; 30: 1414-1432
- Wagner AD, Gabrieli JD, Verfaellie M. Dissociations between familiarity processes in explicit recognition and implicit perceptual memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* **1997**; 23: 305-23
- Wilson JL, Jezzard P. Utilization of an intra-oral diamagnetic passive shim in functional MRI of the inferior frontal cortex. *Magn Reson Med* **2003**; 50:

1089-94

- Xiao Z, Zhang JX, Wang X, Wu R, Hu X, Weng X, Tan LH. Differential activity in left inferior frontal gyrus for pseudowords and real words: an event-related fMRI study on auditory lexical decision. *Hum Brain Mapp* **2005**; 25: 212-21
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* **1992**; 360(6202):339-40

DANKSAGUNG

Prof. Dr. Rüdiger J. Seitz danke ich für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und die immer zielgerichtete Betreuung meiner Arbeit. Seine wertvollen Anregungen und Ratschläge habe ich immer geschätzt.

Dr. Jan-Peter Nickel danke ich sehr für die Unterstützung bei der statistischen Berechnungen dieser Arbeit.

Für die produktive wissenschaftliche Zusammenarbeit, sowie seine Ratschläge und Diskussionen danke ich vom Herz Dr. Robert Lindenberg.

Ein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Katharina Müller für die freundliche Aufnahme und die Zusammenarbeit in ihrem Projekt.

Daneben möchte ich allen Mitarbeitern der St. Mauritius Therapieklinik, Meerbusch für die stets kollegiale Atmosphäre danken.

Meiner Familie danke herzlich für ihre fortwährende Unterstützung und ihr Interesse an meiner Arbeit.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

20-05-2014, Georgios Liakakis

Unterschrift